

Artigo de Revisão

Opções Terapêuticas Emergentes no Tratamento da Psoríase em Placas na Forma Moderada a Grave

Ana Sofia Figueiredo Alves^{1*}, Maria João Cruz^{2*}, Alberto Mota^{3*}

¹Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina/Medical Student, 6th year of the Medical School

²Assistente Hospitalar do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant of Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

³Assistente Hospitalar Graduado/Graduated Consultant of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

*Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

RESUMO – A psoríase é uma doença inflamatória sistémica, crónica e recorrente, muito comum, que afeta a pele e/ou articulações. Tem diversas variantes clínicas, sendo a psoríase em placas ou vulgar, a mais comum. Cerca de 20% dos doentes apresenta a forma moderada a grave desta variante. Com o tratamento convencional, nalguns doentes existe ausência ou perda de eficácia, efeitos colaterais ou resposta insuficiente, pelo que nas últimas décadas, com o avanço dos conhecimentos da fisiopatologia da psoríase, foram desenvolvidos fármacos com alvos cada vez mais específicos. O objetivo deste trabalho é apresentar os novos tratamentos para a psoríase em placas moderada a grave, em adultos. Para a elaboração deste artigo foi realizada uma revisão de literatura na base de dados PubMed e ClinicalTrials.gov para informação acerca dos fármacos já aprovados, assim como resultados de ensaios clínicos das terapias sistémicas emergentes atualmente em fase III. Os inibidores do TNF- α , uma classe pioneira entre os biológicos aprovados para esta doença, têm sido utilizados desde há vários anos com sucesso. No entanto, também apresentam limitações, pelo que tem sido realizada uma investigação clínica focada na procura de novos alvos terapêuticos. A descoberta da participação da via IL-23/Th17 na psoríase abriu caminho para o desenvolvimento de novos fármacos imunomoduladores, com resultados encorajadores que validam o papel pro-inflamatório desta via na doença. Também novos fármacos disponíveis por via oral, as “pequenas moléculas”, estão em desenvolvimento para o tratamento de psoríase. Na prática, não há um tratamento que seja o mais correto para todos os doentes com psoríase em placas moderada a grave, em termos de eficácia, segurança, regime de dosagem e via de administração. Apesar dos novos fármacos terem um longo caminho a percorrer até serem aprovados, eles representam uma promessa de tratamento mais direcionado, eficaz e seguro, com menor interferência com outras funções biológicas e melhor controlo da doença.

PALAVRAS-CHAVE – Anticorpos Monoclonais/uso terapêutico; Bibliotecas de Moléculas Pequenas/uso terapêutico; Biológicos/uso terapêutico; Ensaios Clínicos Fase III; Fármacos Dermatológicos/uso terapêutico; Psoríase/tratamento; Receptores do Fator de Necrose Tumoral.

Emerging Therapeutic Options in the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis

ABSTRACT – Psoriasis is a very common, chronic and recurrent, inflammatory systemic disease, which affects the skin and/or joints. It has several clinical variants, but plaque psoriasis is the most common and around 20% of patients have a moderate to severe form. With conventional treatment some patients experience an absence or loss of efficacy, side effects or inadequate response, so with the increasing knowledge on the pathophysiology of psoriasis, drugs with more specific targets have been developed in recent decades. The objective of this paper is to present new treatment options for moderate to severe plaque psoriasis in adults. A literature review was carried out on PubMed database and ClinicalTrials.gov for information on approved drugs, as well as on the results of clinical trials of emerging systemic therapies and currently in phase III. TNF- α inhibitors, a pioneering class of biologicals approved for psoriasis have been used successfully for several years. However, they also have limitations and, therefore, clinical research has been carried out focused on the search for new therapeutic targets. The discovery of participation of IL-23/Th17 pathway in psoriasis oriented the development of novel immunomodulatory drugs, with encouraging results that validate

Correspondência: Ana Sofia Figueiredo Alves
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Hospital de São João, E.RE.
Alameda Professor Hernâni Monteiro - 4200-319 Porto - Portugal
E-mail: mimed12213@med.up.pt

Recebido/Received
9 Abril/9 April 2016
Aceite/Accepted
23 Julho/23 July 2016

Artigo de Revisão

the pro-inflammatory role of this pathway in the disease. Also, new orally available ‘small molecules’ are in development for the treatment of psoriasis. In practice, there isn’t a single most correct treatment for all patients with moderate to severe plaque psoriasis, in terms of efficacy, safety, dosing regimen and route of administration. Although new drugs have a long way to go before their approval, they represent a promise of more targeted, effective and safe treatment, with less interference with other biological functions and better control of the disease.

KEY-WORDS – Antibodies, Monoclonal/therapeutic use; Biological Products/therapeutic use; Clinical Trial, Phase III; Dermatologic Agents/therapeutic use; Psoriasis/drug therapy; Small Molecule Libraries/therapeutic use; Receptors, Tumor Necrosis Factor.

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença crónica inflamatória, sistémica e recorrente, que afeta a pele e/ou articulações.¹ É muito comum, atingindo cerca de 1 a 3% da população mundial.² A sua etiologia é multifatorial, resultando de uma combinação de fatores imunológicos, genéticos e ambientais. Apresenta-se sob diversas variantes clínicas, sendo a psoríase em placas ou vulgar a forma mais comum, responsável por cerca de 85% dos casos.³

A psoríase está associada a várias comorbilidades,⁴ tais como doenças cardiovasculares,^{5,6} síndrome metabólica,⁷ doença inflamatória intestinal⁸ e doenças auto-imunes.⁹ Além disso, tem um forte impacto psicológico e emocional no indivíduo, com diminuição da qualidade de vida.¹⁰

Existem várias escalas de medição da gravidade da psoríase, sendo a mais frequentemente utilizada o PASI (Psoriasis Area and Severity Index - índice de gravidade e extensão da psoríase). O PASI é um valor composto que varia de 0 a 72 e é calculado com base nos níveis de eritema, descamação e espessura das lesões, ponderados para a área de superfície do corpo afetada.¹¹ O PASI é também utilizado para quantificar a resposta ao tratamento. Uma resposta PASI 75, que corresponde à redução do PASI em 75% ou mais em relação ao valor prévio, tem sido a

medida de sucesso terapêutico utilizada na maioria dos estudos até à data.

Cerca de 20% dos doentes com psoríase vulgar têm a forma moderada a grave. Esta é definida por uma pontuação PASI ≥ 10 ou um envolvimento de áreas do corpo cruciais tais como o rosto, mãos, pés, ou genitais.¹²

Nesta forma moderada a grave poderá estar indicada, além da medicação tópica, a fototerapia ou as terapias sistémicas ditas clássicas, como retinóides, metotrexato ou ciclosporina A. Com estes tipos de tratamento convencional, 20-30% doentes experimentam perda de eficácia, efeitos colaterais ou resposta ausente ou insuficiente.^{13,14}

É neste contexto que se investiga mais profundamente a patogénese da psoríase, com a identificação de importantes mediadores celulares e moleculares, como possíveis alvos terapêuticos.

O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão da literatura dos novos tratamentos para a psoríase em placas, na sua variante moderada a grave em adultos, produtos biológicos e “pequenas moléculas” recentemente aprovados ou atualmente em ensaios clínicos (Tabelas 1 e 2). Neste artigo abordam-se as características farmacológicas e mecanismos de ação subjacentes dos diversos fármacos, os ensaios clínicos publicados, a sua eficácia e perfil de segurança.

Tabela 1 - Fármacos aprovados pela FDA para o tratamento da psoríase em placas.

FÁRMACO	MECANISMO DE AÇÃO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	POSOLOGIA
ETANERCEPT	anti-TNF- α	Subcutânea	Indução: 25mg 2x/semana, 50mg 1x/semana ou 50mg 2x/semana durante 12 semanas Manutenção: 25mg 2x/semana ou 50mg 1x/semana
INFLIXIMAB	anti-TNF- α	Endovenosa	Indução: 5mg/kg nas semanas 0, 2, 6 Manutenção: 5mg/kg 8 em 8 semanas
ADALIMUMAB	anti-TNF- α	Subcutânea	Indução: 80mg, seguida de 40mg uma semana após a dose inicial Manutenção: 40mg em semanas alternadas
USTEKINUMAB	anti-IL12/23	Subcutânea	Indução: 45mg/90mg nas semanas 0 e 4 Manutenção: 45mg/90mg a cada 12 semanas
SECUKINUMAB	anti-IL17A	Subcutânea	Indução: 300mg durante nas semanas 0, 1, 2 e 3 Manutenção: 300mg 1x/mês com início na semana 4
IXEKIZUMAB	anti-IL17A	Subcutânea	Indução: 160mg na semana 0, 80mg nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12 Manutenção: 80mg 1x/mês
APREMILAST	Inibidor PDE4	Oral	30mg duas vezes por dia, com aumento progressivo da dose nos primeiros 5 dias de tratamento

Artigo de Revisão

Tabela 2 - Fármacos em estudos de fase III para o tratamento da psoríase em placas.

FÁRMACO	CONSTITUIÇÃO	MECANISMO DE AÇÃO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO
CERTOLIZUMAB PEGOL	Fragmento IgG Fab conjugado com polietilenoglicol	anti-TNF- α	Subcutânea
TILDRAKIZUMAB	Anticorpo monoclonal IgG1	anti-IL-23p19	Subcutânea
GUSELKUMAB	Anticorpo monoclonal IgG1	anti-IL-23p19	Subcutânea
RISANKIZUMAB	Anticorpo monoclonal IgG1	anti-IL-23p19	Subcutânea
BRODALUMAB	Anticorpo monoclonal IgG2	anti-IL17AR	Subcutânea
TOFACITINIB	Pequena molécula	Via de sinalização das JAK3 e JAK1	Oral
CF101	Pequena molécula	Agonista recetor A3 adenosina	Oral

FISIOPATOLOGIA

Historicamente, a psoríase foi vista como uma doença de hiperproliferação dos queratinócitos. No entanto, atualmente sabe-se que a psoríase é uma doença imunologicamente mediada, para a qual contribuem as interações entre células dendríticas, linfócitos T, neutrófilos, queratinócitos e respetivas citocinas, na iniciação e perpetuação da inflamação cutânea característica da psoríase³ (Fig. 1).

Dois tipos de células dendríticas têm sido implicadas como principais contribuintes para o desenvolvimento da inflamação na psoríase as células dendríticas plasmocitóides e as células dendríticas mielóides. As células dendríticas plasmocitóides são praticamente inexistentes na pele humana normal mas estão aumentadas nas lesões de psoríase, sendo responsáveis pela ativação de células dendríticas mielóides.¹⁵ As células dendríticas mielóides são células apresentadoras de antígenos que, por sua vez, produzem uma variedade de citocinas inflamatórias que influenciam a atividade de linfócitos T, nomeadamente TNF- α (tumor necrosis factor α – fator

de necrose tumoral α), IL-23 e IL-12 (Fig.2).^{16,17} O TNF- α é um mediador pró-inflamatório essencial na patogénese da psoríase, induz uma cascata de transdução de sinal que conduz à ativação do fator nuclear kappa-B1 (NF- κ B1). Este NF- κ B1 é um fator de transcrição de genes que regula a proliferação celular, a apoptose e a produção de citocinas e moléculas de adesão dos queratinócitos. Níveis elevados de TNF- α são encontrados nas placas psoriáticas e no sangue de doentes com psoríase.¹⁸ É observada uma clara melhoria clínica da psoríase com os inibidores farmacológicos de TNF- α .¹⁹⁻²¹ A IL-23 é uma citocina responsável pela diferenciação de linfócitos precusores T CD4+ em linfócitos Th17.^{22,23} A IL-12 é uma citocina que estimula a diferenciação de linfócitos precusores T CD4+ em linfócitos Th1. Os níveis de linfócitos T CD4+ com os seus subtipos, em especial os linfócitos Th17, estão muito elevados na pele dos doentes com psoríase.²⁴⁻²⁸ Além destes mediadores, as células dendríticas mielóides também afetam queratinócitos e a vascularização da pele, através da produção da IL-20 (moduladora da função dos queratinócitos, ao

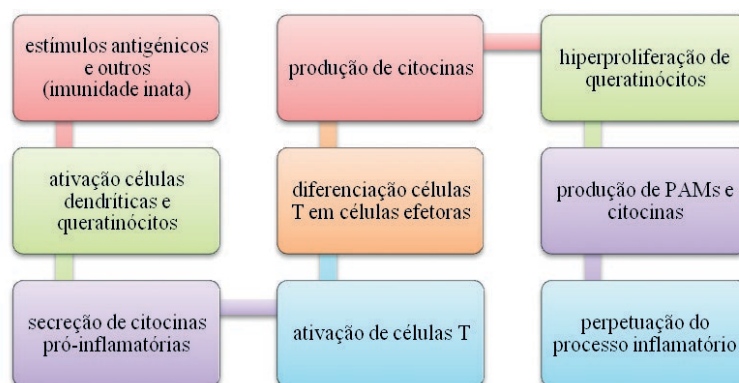


Figura 1 - Mecanismos imunológicos gerais. PAMs: péptidos antimicrobianos.

Artigo de Revisão

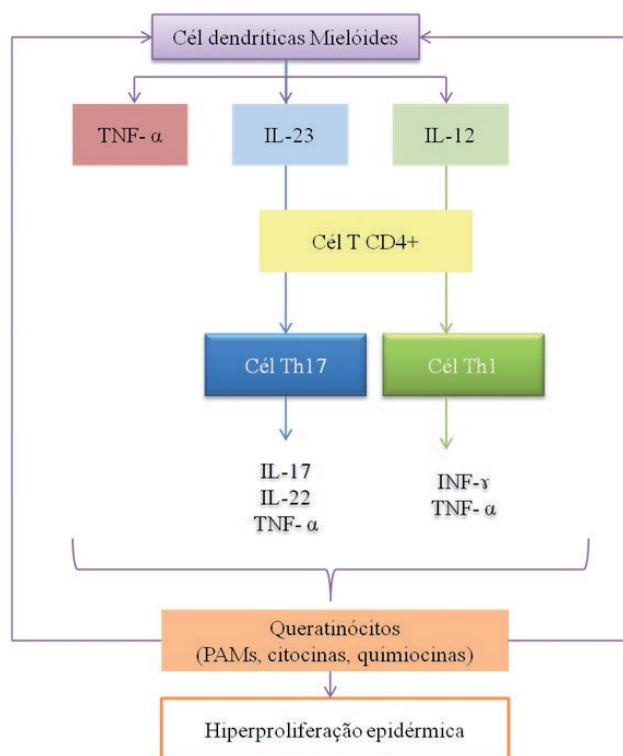


Figura 2 - Fisiopatologia da psoríase (esquema simplificado).

estimular a sua proliferação) e do óxido nítrico (agente vasodilatador) (não representados).²⁹

Para além da IL-23, também TGF-β, IL-6 e IL-1β são necessários para coordenar a produção de linfócitos Th17.³⁰ A ativação dos linfócitos Th17 estimula a produção de uma variedade de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-17, IL-22 e TNF-α.³¹⁻³³ (Fig. 2). Os membros da família da IL-17 incluem IL-17A a IL-17F, que se vão ligar a 5 recetores (do IL-17RA ao IL-17RE).³⁴⁻³⁶ Para além das células Th17, outras fontes da IL-17 são os linfócitos T citotóxicos, as células NK, os neutrófilos e os mastócitos, também encontrados nas lesões psoriáticas.³⁷

Juntamente com a IL-17, as IL-22 e IL-20 ativam os queratinócitos, levando à sua hiperproliferação e à produção de péptidos antimicrobianos (PAMs), citocinas e quimiocinas, que por sua vez, recrutam e ativam outras células do sistema imunológico. Isto conduz à amplificação e sustentação da resposta inflamatória na psoríase e danos subsequentes na pele.³⁸⁻⁴⁰ (Figs. 1 e 2).

Esta resposta inflamatória traduz-se também a nível intracelular. Vias de sinalização intracelular mediadas por fosfodiesterases, janus kinases e recetores de adenosina vão perpetuar a cascata de inflamação. As fosfodiesterases (PDEs) são uma família de enzimas que catalisa a decomposição de AMPc em AMP. Destas, a fosfodiesterase 4 (PDE4) é a mais prevalente em células imunitárias e é também expressa pelos queratinócitos. O AMPc é um segundo mensageiro responsável pela regulação do sistema imune,

que reduz a produção de mediadores pró-inflamatórios (tais como TNF-α, IFN, IL-12, IL-17, IL-22 e IL-23) e aumenta a produção de mediadores anti-inflamatórios (IL-10), pelo que a conversão de AMPc em AMP vai favorecer a resposta inflamatória exacerbada nesta doença.⁴¹ As janus kinases (JAKs) são um grupo de tirosina-quinasas proteicas que residem no lado citoplásmico dos recetores do tipo I e II de citocinas e são essenciais na iniciação da via de sinalização ativada por citocinas.⁴² A família JAK é composta por quatro membros (JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2) que atuam aos pares. A ligação das citocinas aos recetores JAK induz a fosforilação de resíduos de tirosina no recetor de citocina, e subsequente ativação de proteínas transdutoras de sinal e ativadoras da transcrição (STATs) que vão modular diretamente a transcrição dos genes.^{43,44} Cada par de JAK pode ser ativado por diferentes citocinas e, por sua vez, ativar diferentes proteínas STAT. JAKs e as STATs são fundamentais em várias vias imunológicas, de regulação da proliferação, sobrevivência e diferenciação de linfócitos. O recetor A3 da adenosina (A3AR) está acoplado à proteína G cujo ligando natural é a adenosina.^{42,45} Os A3AR são altamente expressos nas células mononucleares do sangue periférico dos doentes com psoríase, e a sua ativação por um agonista específico diminui a via de sinalização NF-κB, com regulação negativa da inflamação.⁴⁵

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura entre 1 de maio de 2015 e 1 de abril de 2016 na base de dados bibliográfica PubMed, publicada entre 2001 e 2015, inicialmente para identificar artigos em inglês e em português sobre o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos. Para além da informação acerca dos fármacos já aprovados, foram identificadas diversas terapias emergentes em ensaios clínicos de fase II a III. De modo a avaliar os ensaios clínicos a decorrer, foi acedido o site ClinicalTrials.gov onde foram selecionados os fármacos sistémicos (injetáveis ou orais) atualmente em fase III. Posteriormente, foi realizada uma nova pesquisa na PubMed para procurar resultados de estudos referentes a esses fármacos que avaliassem a sua eficácia e perfil de segurança. Neste trabalho, são apresentados os resultados preliminares de ensaios clínicos de fase III, disponíveis até à data. São também apresentados os resultados dos ensaios clínicos de fase II de fármacos cujos estudos de fase III estavam ainda em curso. Publicações adicionais foram recolhidas a partir das listas de referências de artigos identificados e de citações relacionadas na PubMed.

Na base de dados bibliográfica PubMed e no site ClinicalTrials.gov foram procurados os seguintes termos isoladamente ou em combinação: "psoríase em placas", "fisiopatologia", "tratamento", "biológicos", "pequenas moléculas", "PASI", "fase III", "IL-17", "IL-23", "anti-TNF", "etanercept", "infliximab", "adalimumab", "ustekinumab", "certolizumab", "secukinumab", "ixekizumab", "brodalumab", "tildrakizumab", "guselkumab", "BI 655066", "CF101", "PDE4", "apremilast", "JAK", "tofacitinib"

Artigo de Revisão

RESULTADOS FÁRMACOS

Os fármacos aprovados para o tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave (Tabela 1), são recomendados como uma opção naqueles que não respondem, que têm contraindicações ou que são intolerantes à fototerapia ou a outras terapias sistêmicas padrão.^{1,12}

1. BIOLÓGICOS

Os primeiros biológicos aprovados para psoríase foram o alefacept e efalizumab, em 2003. O alefacept atuava por bloqueio da ativação de linfócitos T e indução da sua apoptose, enquanto o efalizumab inibia a transmigração e ativação de linfócitos T.⁴⁶⁻⁴⁸

O alefacept, foi aprovado apenas pela FDA para o tratamento da psoríase grave, nunca tendo sido aprovado pela EMEA. Este fármaco foi considerado menos eficaz para a psoríase do que outras terapias biológicas, pelo que foi abandonada a sua produção em 2011.^{18,47}

O efalizumab, por sua vez, aprovado pela FDA e pela EMEA foi retirado do mercado em 2009, após reavaliação do seu perfil de risco/benefício. Atendendo também à sua modesta eficácia, o desenvolvimento de efeitos secundários graves, nomeadamente o aumento do risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva, ditou a suspensão da sua comercialização.^{18,48}

1.1. Inibidores do TNF- α

Como já descrito, o TNF- α tem um papel central na resposta imune inata e adaptativa, tornando-se uma citocina chave para o bloqueio terapêutico. Os inibidores de TNF- α ligam-se ao TNF- α ou ao seu recetor solúvel, impedindo a sua ação pró-inflamatória. Existem diferentes fármacos que inibem o TNF- α , estando atualmente aprovados e já há alguns anos utilizados no tratamento da psoríase: o etanercept,

o infliximab e o adalimumab¹⁹⁻²¹ (Tabela 1, Fig. 3), pelo que não serão abordados em pormenor.

Os efeitos adversos mais comuns dos antagonistas TNF- α incluem infeções do trato respiratório superior, cefaleias e reações no local de injeção.^{11,12} O infliximab de administração endovenosa tem a possibilidade, embora rara, de reação à infusão, desde *flushing* e tremores até choque anafilático.^{11,12,49}

Doentes com história pessoal ou familiar de doenças desmielinizantes⁵⁰ ou insuficiência cardíaca (New York Heart Association classes III ou IV)⁵¹ não devem ser tratados com antagonistas do TNF- α . Dado o seu efeito imunossupressor, estes fármacos devem ser evitados em indivíduos com história de neoplasia.¹² Pelo mesmo motivo podem predispor ao desenvolvimento de infeções oportunistas, como reativação de tuberculose latente.^{52,53} No geral, o etanercept tem um menor risco de reativação de tuberculose, em relação aos outros fármacos anti-TNF- α .^{12,49} Assim, os doentes sob inibidores do TNF- α devem realizar rastreio de tuberculose antes de iniciar tratamento.^{54,55}

1.1.1. INIBIDORES DO TNF- α - EM ESTUDOS DE FASE III

Embora o conceito do bloqueio do TNF- α no tratamento da psoríase já esteja bem estabelecido, um novo anticorpo anti-TNF- α foi introduzido.

1.1.1.1. Certolizumab pegol

O certolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado com um fragmento IgG Fab (*fragment antigen-binding*) conjugado com polietilenoglicol, que se liga ao TNF- α e bloqueia o seu efeito pró-inflamatório (Tabela 2). Ao contrário dos outros anticorpos monoclonais, o certolizumab é o único sem fragmento Fc e, consequentemente, não induz citotoxicidade dependente de anticorpos.⁵⁶ O certolizumab pegol está aprovado desde 2013, pela FDA, para o tratamento da artrite psoriática.

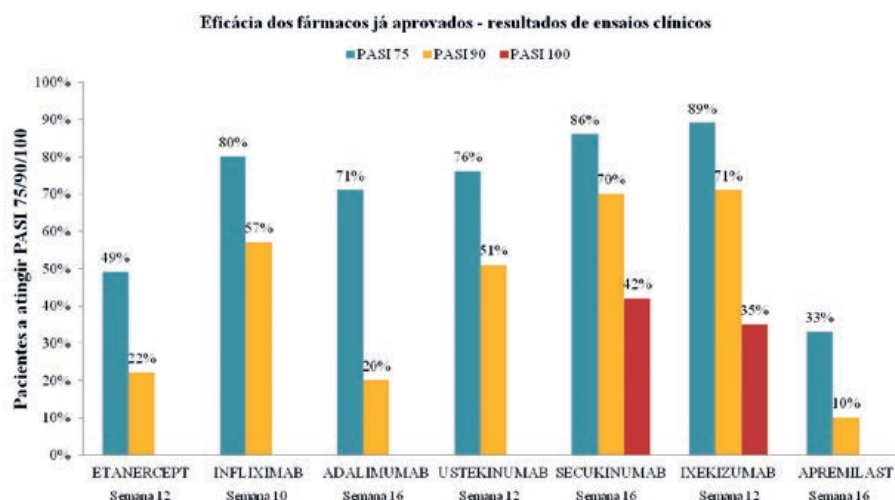


Figura 3 - Fármacos aprovados pela FDA para o tratamento da psoríase em placas. Os resultados de eficácia apresentados no gráfico são relativos aos ensaios clínicos: etanercept – 20021639; infliximab – EXPRESS; adalimumab – REVEAL; ustekinumab – PHOENIX 1 e 2; secukinumab – ERASURE; ixekizumab – UNCOVER-1; apremilast – ESTEEM.

Artigo de Revisão

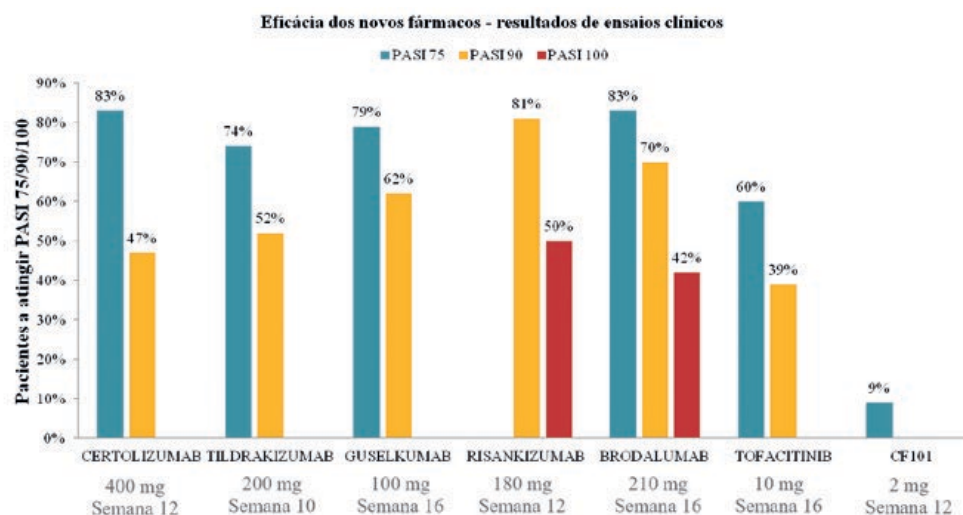


Figura 4 - Fármacos em estudos de fase III para o tratamento da psoríase em placas. Os resultados de eficácia apresentados no gráfico são relativos a ensaios clínicos comparados com placebo, com exceção do guselkumab e risankizumab, que são ensaios *head-to-head*. *resultado de CF101 estatisticamente não significativo.

Num estudo de fase II⁵⁶ (Fig. 4), 176 doentes foram distribuídos por um grupo placebo e por dois grupos de fármaco ativo, tendo os doentes destes últimos grupos recebido 400mg de certolizumab pegol na fase inicial e em seguida, 400mg ou 200mg uma vez a cada 2 semanas durante 10 semanas. O PASI 75 foi conseguido em 75% dos doentes sob certolizumab pegol 200mg, em 83% dos doentes sob certolizumab pegol 400mg e em 7% dos doentes no grupo placebo ($p < 0,001$ para ambos os grupos de tratamento *versus* placebo). O PASI 90 foi alcançado por 39% dos doentes tratados com o certolizumab pegol 200mg e em 47% dos doentes sob certolizumab pegol 400mg, em comparação com 2% no grupo placebo ($p < 0,001$ para ambos os grupos de tratamento *versus* placebo). Os efeitos secundários foram no geral ligeiros a moderados e consistentes com aqueles relatados por inibidores do TNF- α em ensaios anteriores.

De momento estão a decorrer 3 ensaios clínicos de fase III.⁵⁷⁻⁵⁹ Dois deles, CIMPASI-1 e CIMPASI-2, são multicêntricos, randomizados, duplamente cegos e controlados com placebo. O terceiro estudo, CIMPACT, é um estudo multicêntrico, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo e por etanercept. Os dados de primeira linha desses estudos são esperados em 2017.

1.2. ANTI IL-23P19 - EM ESTUDOS DE FASE III

A IL-12 e IL-23 são citocinas essenciais na indução e manutenção da resposta imune Th1 e Th17, respetivamente. Estas citocinas são heterodiméricas, cada uma composta por 2 subunidades nomeadas de acordo com o seu tamanho, sendo a subunidade p40, de 40 kDa comum às duas citocinas. A segunda subunidade da IL-12 designa-se subunidade p35 (de 35 kDa) e na IL-23 é a p19 (de 19 kDa).^{25,26}

É possível que o ustekinumab, um agente biológico já aprovado e em utilização na psoríase e que tem como alvo

tanto a IL-12 como a IL-23, seja eficaz principalmente devido aos seus efeitos sobre a via da IL-23^{25,26} (Tabela 1, Fig. 3). Num estudo realizado nas lesões psoriáticas o mRNA (RNA mensageiro) da p19, característica da IL-23, estava elevado, mas não o mRNA da p35, específica da IL-12,²⁷ pondo em causa o papel da IL-12 na fisiopatologia da doença. Atendendo a isso, a subunidade p19 da IL-23 parece um alvo promissor.⁶⁰ Estão em desenvolvimento 3 novos fármacos que bloqueiam esta subunidade de modo a afetar a sinalização da via Th17, sem afetar a via Th1 (Tabela 2).

1.2.1. Tildrakizumab

O tildrakizumab, também conhecido como MK-3222 ou SCH900222, é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 contra a subunidade p19 da IL-23^{60,61} (Tabela 2).

Resultados de um estudo fase IIb⁶¹ (Fig. 4), com 355 doentes com psoríase em placas moderada a grave mostraram, após 16 semanas de tratamento com tildrakizumab por via subcutânea nas doses de 5mg, 25mg, 100mg e 200mg, uma resposta PASI 75 de 33%, 64%, 66% e 74% respetivamente, comparando com 4% no grupo do placebo ($p \leq 0,01$ para todos os grupos de tratamento *versus* placebo). Também foi verificada uma resposta PASI 90 às 16 semanas, em 12%, 25%, 39% e 52% nas mesmas doses referidas anteriormente, comparando com 2% no grupo placebo ($p \leq 0,01$ para os 3 últimos grupos de tratamento *versus* placebo). Os valores PASI 75 e PASI 90 foram, no geral, mantidos até à semana 52 do estudo.

O efeito adverso mais comum foi nasofaringite, no entanto, a taxa de efeitos adversos relacionados com o tratamento foi semelhante à do grupo placebo.

O tildrakizumab tem dois ensaios de fase III a decorrer atualmente, com data de conclusão para ambos os estudos em 2019.^{62,63}

Artigo de Revisão

1.2.2. Guselkumab

O guselkumab ou CNTO 1959 é um anticorpo monoclonal humano IgG1 que tem como alvo também a subunidade p19 da IL-23.^{60,64} (Tabela 2)

Num estudo fase IIb⁶⁴ (Fig. 4), 293 doentes com psoríase em placas moderada a grave receberam guselkumab, por via subcutânea, nas doses de 5mg, 15mg, 50mg, 100mg ou 200mg, placebo ou adalimumab (80 mg, seguida de 40 mg em semanas alternadas). Na semana 16 foi atingido respetivamente, PASI 75 ou PASI 90 em 44% e 34% com 5mg; 76% e 34% com 15 mg; 81% e 45% com 50 mg; 79% e 62% com 100mg e 81% e 57% com 200mg, em comparação com 5% e 2% no grupo placebo ($p < 0,001$ para todos os grupos de tratamento versus placebo). No grupo que recebeu o adalimumab na semana 16, 70% e 44% dos doentes atingiram um PASI 75 e PASI 90, respetivamente. A eficácia de guselkumab manteve-se até à semana 40 do estudo.

Efeitos adversos graves ocorreram em 2% dos doentes tratados com guselkumab, com três casos de efeitos cardiovasculares adversos (um enfarte do miocárdio fatal, um enfarte do miocárdio não fatal e um acidente vascular cerebral), aparentemente sem associação direta ao tratamento com guselkumab uma vez que os doentes apresentavam múltiplos fatores de risco cardiovasculares.^{4-6,64} Não houve relatos de infeções graves ou oportunistas. Uma doente tratada com guselkumab relatou uma neoplasia do colo do útero.

O guselkumab está atualmente em estudos fase III,⁶⁵⁻⁶⁷ com 3 ensaios clínicos a decorrer.

1.2.3. Risankizumab

O risankizumab ou BI 655066 é um anticorpo monoclonal humano IgG1, com atividade contra a subunidade p19 da IL-23⁶⁸ (Tabela 2).

Num estudo de fase II⁶⁹ (Fig. 4), 166 doentes com psoríase em placas moderada a grave receberam BI 655066, por via subcutânea, nas doses de 90mg ou 180mg, placebo ou ustekinumab, às semanas 0, 4 e 16. Na semana 36, o ensaio mostrou uma superioridade estatisticamente significativa de BI 655066, quer na dose de 90mg quer na dose de 180 mg, com um PASI 75 de 88% e 93%, um PASI 90 de 69% e 81% e um PASI 100 de 43% e 54%, respetivamente. No grupo que recebeu o ustekinumab, na semana 36, 55%, 30% e 15% dos doentes atingiram um PASI 75, PASI 90 e PASI 100, respetivamente ($p < 0,001$ para todos os grupos de tratamento versus placebo).

Para além das taxas substancialmente mais elevadas de melhoria do PASI, o tempo para atingir PASI 90 foi duas vezes mais rápido com BI 655066, em comparação com ustekinumab (8 semanas versus 16 semanas), e a duração da resposta foi superior com BI 655066, em relação ao ustekinumab (≥ 32 semanas versus 24 semanas).

Apesar do número de doentes envolvidos ser pequeno e o período de tempo ser curto, os dados demonstraram que BI 655066 tem uma segurança e tolerância similar ao ustekinumab, independentemente da dose. Os efeitos secundários mais comuns foram infeção do trato respiratório superior e cefaleias.

O fármaco está atualmente em preparação para ensaios clínicos de fase III.⁷⁰

1.3. INIBIDORES DA IL-17 - RECENTEMENTE APROVADOS

A IL-17A é uma citocina chave do subconjunto de linfócitos Th17, tendo sido o seu papel essencial na imunopatogénese da psoríase.^{25-28,32} O bloqueio da IL-17A parece ser uma abordagem sustentável para o tratamento desta doença.^{36,71} Esta citocina participa também na resposta imune adaptativa contra infeções bacterianas e fúngicas, através do recrutamento de células inflamatórias para locais de infeção.⁷²

1.3.1. Secukinumab

O secukinumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano IgG1 que se liga seletivamente e neutraliza a IL-17A.⁷³ O secukinumab está aprovado pela FDA para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave (desde 2015) e para o tratamento da artrite psoriática (desde janeiro de 2016).

A dose recomendada de 300mg é administrada por via subcutânea, durante as primeiras 4 semanas de tratamento (semanas 0, 1, 2 e 3), seguida de 300mg a cada 4 semanas (1x/mês). Cada dose de 300mg é administrada como duas injeções subcutâneas de 150mg⁷³ (Tabela 1, Fig. 3).

As reações adversas mais frequentemente relatadas, no geral ligeiras a moderadas, foram infeções do trato respiratório superior, diarreia e eritema no local da injeção.⁷³⁻⁷⁵ Houve relato de casos de candidíase mucocutânea consistente com o mecanismo de ação, mas estes casos foram ligeiros ou moderados em termos de gravidade, e resolveram sem necessidade de interrupção do tratamento.⁷³

1.3.2. Ixekizumab

O ixekizumab é um anticorpo monoclonal humanizado IgG4 que se liga seletivamente e neutraliza a IL-17A.⁷¹ Em março de 2016, a FDA aprovou o ixekizumab para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave.

O ixekizumab é administrado por via subcutânea, com uma dose inicial de 160 mg (duas injeções de 80mg) na semana 0, seguida de 80 mg nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12 e desde aí, numa dose de manutenção de 80mg de 4 em 4 semanas⁷⁶ (Tabela 1, Fig. 3).

Os efeitos adversos mais comuns foram infeções do trato respiratório superior, reações no local de injeção e cefaleias, que no geral foram leves a moderadas.⁷⁶⁻⁷⁸

1.4. INIBIDORES DA IL-17 - EM ESTUDOS DE FASE III

1.4.1. Brodalumab

O brodalumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano IgG2 que se liga com elevada afinidade à IL-17RA, uma subunidade do recetor de várias interleucinas da família da IL-17, bloqueando a sua atividade biológica^{60,71} (Tabela 2).

O bloqueio exercido pelo brodalumab impede que outras citocinas da família da IL-17 se liguem, mostrando potencial para uma maior eficácia, mas também um aumento do risco

Artigo de Revisão

de efeitos adversos.^{71,72} Dada a participação da IL-17 na resposta contra infeções bacterianas e fúngicas, o bloqueio do recetor que liga estas citocinas pode aumentar o risco de infeção.⁷²

O brodalumab foi avaliado em três grandes ensaios clínicos de fase III,⁷⁹ AMAGINE-1, AMAGINE-2 e AMAGINE-3, com 4373 doentes, de modo a avaliar a eficácia e segurança deste fármaco em comparação com placebo (AMAGINE-1) e para além do placebo, com ustekinumab (AMAGINE-2 e -3). Os resultados mostraram a eficácia de brodalumab no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, quer em comparação com o placebo, quer em comparação com o ustekinumab (Fig. 4).

No entanto, apesar dos resultados promissores, ocorreram três mortes em doentes que recebiam o brodalumab, incluindo dois suicídios. Embora não tenha sido estabelecida uma relação de causalidade entre o brodalumab e estes eventos, não é possível descartar uma potencial associação com o fármaco, pelo que o seu desenvolvimento encontra-se atualmente suspenso.^{4,10,79,80}

2. “PEQUENAS MOLÉCULAS”

Apesar de terem revolucionado o tratamento da psoríase, as terapias biológicas têm como principais desvantagens a sua via de administração e elevado custo. Portanto, há uma necessidade de fármacos economicamente mais acessíveis e uma forma de administração mais conveniente.

As “pequenas moléculas” são compostos com um peso molecular inferior a 1 kDa, de administração oral e que têm surgido como opções de tratamento promissoras para esta doença.⁴² Dentro deste grupo existem várias classes terapêuticas, com mecanismos de ação que proporcionam uma inibição a jusante da cascata inflamatória, tais como a inibição da fosfodiesterase 4 (PDE4), a inibição das JAKs e o agonismo do A3AR.

2.1. Inibidores da PDE4 - Aprovados

Tal como referido anteriormente, a PDE4 é uma enzima intracelular que degrada o AMPc em AMP. Dado o AMPc inibir a resposta inflamatória, o uso de inibidores da PDE4, permite um aumento da concentração intracelular de AMPc, exercendo assim um efeito imunomodulador.⁸¹

2.1.1. Apremilast

O apremilast é um inibidor seletivo da PDE4.⁸¹ Foi o primeiro e único fármaco deste grupo aprovado, até à data, pela FDA, quer para o tratamento da artrite psoriática quer para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos, desde 2014.

O apremilast é administrado por via oral, numa dose de 30 mg duas vezes por dia, com aumento progressivo da dose nos primeiros 5 dias de tratamento⁸² (Tabela 1, Fig. 3).

Durante os estudos, o apremilast foi bem tolerado, sem alteração de parâmetros laboratoriais, infeções graves ou neoplasias.^{83,84} As reações adversas mais frequentemente relatadas foram distúrbios gastrointestinais (que resolveram na

maioria dos casos), infeções do trato respiratório superior e cefaleias.⁸² Efeitos adversos raros como a perda de peso e depressão foram reportados por alguns doentes.^{83,84}

Apesar do apremilast representar um agente sistémico alternativo no tratamento da psoríase, as taxas de eficácia são inferiores às relatadas para os biológicos previamente referidos⁸²⁻⁸⁴ (Fig. 5).

Comparação de eficácia entre os fármacos - resultados de ensaios clínicos

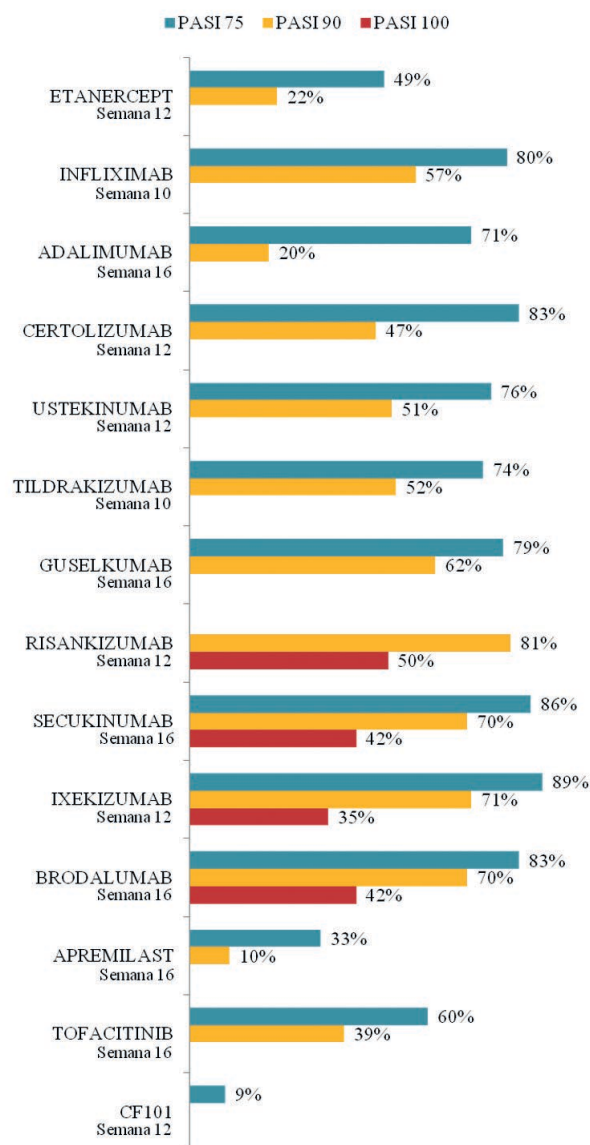


Figura 5 - Resultados de eficácia entre fármacos aprovados e em estudos de fase III para o tratamento da psoríase em placas. Os resultados de eficácia apresentados no gráfico são relativos a ensaios clínicos comparados com placebo, com exceção do guselkumab e risankizumab, que são ensaios *head-to-head* e resultam de resultados avaliados por vezes em distintas semanas de tratamento.*resultado de CF101 estatisticamente não significativo.

Artigo de Revisão

2.2. Inibidores das JAKs - Em Estudos de Fase III

Devido à capacidade das JAKs para modular seletivamente a função imunitária a atuação nesta via, através dos inibidores da JAKs, tem sido benéfica.⁸⁵

Ao contrário da expressão ubiquitária de JAK1, JAK2 e TYK2, a JAK3 é predominantemente expressa nas células do sistema imunitário e nas células da linhagem hematopoética.⁴²

2.2.1. Tofacitinib

O tofacitinib (anteriormente chamado tasocitinib) é um inibidor das JAKs, disponível por via oral, com atividade contra a JAK3, que também tem atividade contra a JAK1 e, em menor extensão, contra a JAK2^{42,86} (Tabela 2).

O tofacitinib concluiu estudos de fase III⁸⁷ (Fig. 4), como o OPT (Oral treatment Psoriasis Trial) Pivotal 1 com 901 doentes e Pivotal 2 com 960 doentes. Os doentes foram inicialmente distribuídos aleatoriamente por 2 grupos de tratamento com tofacitinib 2x/dia, de 5 ou 10mg, e um grupo placebo. No Pivotal 1, na semana 16, foi observado um PASI 75 de 40% e 59% para o tofacitinib 5 e 10 mg respetivamente, em comparação com 6% no grupo placebo e um PASI 90 de 20% e 39% nos grupos de tratamento e $\leq 1\%$ no grupo placebo ($p < 0,001$ para ambos os grupos de tratamento versus placebo). No segundo estudo referido, na semana 16, um PASI 75 foi observado em 46% e 60% para o tofacitinib 5 e 10mg, respetivamente, e 11% com placebo, e um PASI 90 em 25% e 39% nos grupos de tratamento e 5% no grupo placebo ($p < 0,001$ para ambos os grupos de tratamento versus placebo). A taxa de efeitos adversos foi semelhante entre os grupos. O efeito adverso mais comum foi nasofaringite e efeitos adversos graves foram raros. No entanto, doze doentes nos grupos de tratamento relataram herpes zoster em ambos os estudos do tofacitinib, enquanto nenhum caso foi reportado nos grupos placebo.

Um outro estudo fase III⁸⁸ com 1106 doentes adultos comparou a eficácia entre tofacitinib 5mg ou 10mg 2x/dia, etanercept ou placebo durante 12 semanas. Na semana 12, um PASI 75 foi apresentado por 40% dos doentes no grupo que recebeu tofacitinib 5mg 2x/dia, 64% dos doentes no grupo que recebeu tofacitinib 10mg 2x/dia, 59% nos doentes tratados com etanercept e 6% no grupo do placebo. As taxas de efeitos adversos durante 12 semanas foram semelhantes entre os grupos, tendo o tratamento sido bem tolerado. Ainda assim, níveis aumentados no colesterol e creatinafosfocinase foram mais comuns no grupo do tofacitinib. Apesar da atividade preferencial do tofacitinib contra a JAK3, as alterações laboratoriais hematológicas foram bem toleradas, dependentes da dose, de carácter transitório e reversível.^{42,89}

2.3. Agonistas do Recetor de Adenosina A3 - Em Estudos de Fase III

Como referido, o A3AR está envolvido na regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, pelo que está em estudo um agonista específico deste recetor.⁴⁵

2.3.1. CF101

O CF101 é um agonista do recetor da adenosina A3, disponível por via oral (Tabela 2).

Num estudo fase II⁹⁰, a dose de 2 mg de CF101 2x/dia foi a mais eficaz e foi bem tolerada. Um estudo fase II/III⁹¹ (Fig. 4), que incluiu 326 doentes distribuídos por um grupo de tratamento com CF101 2mg 2x/dia, e um grupo placebo com duração de 32 semanas, não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre o tratamento ativo e o placebo pela semana 12 (9% vs 7%). No entanto, apesar destes resultados preliminares, o CF101 foi considerado seguro e bem tolerado pelo que o fármaco vai continuar a ser estudado nesta doença em novos ensaios clínicos.^{90,91}

DISCUSSÃO

Nas últimas décadas, os avanços no conhecimento da fisiopatologia da psoríase permitiram o desenvolvimento de novos fármacos com alvos cada vez mais específicos na cascata de inflamação subjacente à doença.

Os tratamentos sistémicos tradicionais têm um efeito imunossupressor generalizado, que está associado a efeitos laterais bem conhecidos, pelo que a introdução dos agentes biológicos levou a uma revolução no tratamento da psoríase (nomeadamente em doentes com a variante em placas moderada a grave). Estes fármacos oferecem aos doentes regimes de tratamento mais direcionados, uma maior eficácia terapêutica e um melhor perfil de segurança, com forte impacto na qualidade de vida dos doentes.

Os inibidores do TNF- α têm sido utilizados desde há vários anos no tratamento da psoríase, com sucesso. No entanto, também apresentam limitações. Por estas razões, têm sido feitos esforços e uma investigação clínica focada, na procura de novos fármacos para superar os agentes anti-TNF- α .

A recente descoberta da participação da via IL-23/Th17 abriu caminho para o desenvolvimento de novos fármacos imunomoduladores. Inicialmente, surgiram os inibidores da subunidade p40 partilhada pela IL-12 e IL-23 (como o ustekinumab). Contudo, após vários estudos, a neutralização da subunidade p19 da IL-23 mostrou ser uma abordagem mais promissora para o tratamento da psoríase, ao bloquear especificamente a diferenciação de linfócitos T *naïve* em linfócitos Th17, sem afetar a resposta Th1. Três fármacos contra a subunidade p19 da IL-23 estão em estudos fase III (tildrakizumab, guselkumab e risankizumab), sendo que a especificidade absoluta para a IL-23 prevê ter vantagens na eficácia e segurança.

Outro modo de atuar sobre a via IL-23/Th17 inclui os antagonistas da IL-17. O secukinumab foi o primeiro fármaco deste grupo aprovado para a psoríase, seguido do ixekizumab em março deste ano. O brodalumab, que bloqueia o recetor da IL-17, o IL-17RA, estava em estudos de fase III, no entanto atualmente o seu programa está suspenso.

Apesar do PASI 75 ser o *endpoint* primário da eficácia nos vários estudos, uma proporção considerável de doentes atingiu respostas PASI 90 e PASI 100. Estes resultados encorajadores validam o papel pro-inflamatório da via IL-23/Th17

Artigo de Revisão

nesta doença e apoiam a ideia de que a remissão completa da psoríase pode ser uma expectativa realista.

Novos fármacos orais em desenvolvimento também têm o potencial de desempenhar um papel no tratamento de psoríase. Ao contrário do bloqueio das citocinas envolvidas na fisiopatologia da psoríase, estas novas terapias tentam bloquear os mediadores que levam à produção destas moléculas.

Os alvos para estes medicamentos são antagonistas de mediadores pró-inflamatórios, tais como os inibidores da PDE4, os inibidores das JAK e agonistas de mediadores anti-inflamatórios, tais como o do recetor A3 da adenosina. Com base nos estudos publicados até à data, as “pequenas moléculas” não terão a mesma eficácia dos biológicos, no entanto, podem servir de ponte entre as terapias sistémicas clássicas e os biológicos, ou como tratamento alternativo nesta doença.

CONCLUSÃO

Na prática, não há um tratamento mais correto para todos os doentes com psoríase em placas moderada a grave, quer seja em termos de eficácia, segurança, regime de dosagem ou via de administração.

A comprovada eficácia e segurança dos biológicos tem adicionado opções de tratamento aos doentes que sofrem de psoríase, com melhoria da sua qualidade de vida.

Apesar dos novos fármacos ainda terem um longo caminho a percorrer até serem aprovados, eles representam uma promessa de tratamento mais direcionado, eficaz e seguro, com menor interferência com outras funções biológicas e melhor controlo da doença.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

REFERÊNCIAS

1. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013; 133:377-85.
2. Christophers E. Psoriasis — epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*. 2001; 26:314-20.
3. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009; 36:496-509.
4. Pearce DJ, Morrison AE, Higgins KB, Crane MM, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr., et al. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. *J Dermatolog Treat*. 2005; 16:319-23.
5. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006; 296:1735-41.
6. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, Barnetche T, Misery L, Cribier B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:12-29.
7. Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud P-A, Aractingi S, et al. Cardiovascular risk factors in patients with plaque psoriasis: a systematic review of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:23-30.
8. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005; 129:827-36.
9. Wu JJ, Nguyen TU, Poon KY, Herrinton LJ. The association of psoriasis with autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67:924-30.
10. Feldman SR, Zhao Y, Shi L, Tran ME. Economic and comorbidity burden among patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015; 21:874-88.
11. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. EuropeanS3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29:2277-94.
12. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1: Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58:826-50.
13. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet*. 2007; 370:272-84.
14. Sandoval LF, Pierce A, Feldman SR. Systemic therapies for psoriasis: an evidence-based update. *Am J Clin Dermatol*. 2014; 15:165-80.
15. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med*. 2005; 202:135-43.
16. Farkas A, Kemény L. Interferon-α in the generation of monocyte-derived dendritic cells: recent advances and implications for dermatology. *Br J Dermatol*. 2011; 165(2):247-54.
17. Zaba LC, Krueger JG, Lowes MA. Resident and "inflammatory" dendritic cells in human skin. *J Invest Dermatol*. 2009; 129:302-08.
18. Nograles KE, Krueger JG. Anti-cytokine therapies for psoriasis. *Exp Cell Res*. 2011; 317:1293-300.
19. Resumo das Características do Medicamento: Etanercept. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf
20. Resumo das Características do Medicamento: Infliximab. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/

Artigo de Revisão

- human/000240/WC500050888.pdf
21. Resumo das Características do Medicamento: Adalimumab. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
22. Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2008; 128:1064-7.
23. Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, Tato CM, McGeachy MJ, Konkel JE, et al. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF-beta signalling. *Nature.* 2010; 467:967-71.
24. Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *The Journal of Investigative Dermatology.* 2010; 130: 1373-83.
25. Mudigonda P, Mudigonda T, Feneran AN, Alamdari HS, Sandoval L, Feldman SR. Interleukin-23 and interleukin-17: importance in pathogenesis and therapy of psoriasis. *Dermatol. Online J.* 2012; 18:1.
26. Resumo das Características do Medicamento: Ustekinumab. http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf
27. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med.* 2004; 199:125-30.
28. Yilmaz SB, Cicek N, Coskun M, Yegin O, Alpsoy E. Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2012; 304: 465-9.
29. Wang F, Lee E, Lowes MA, Haider AS, Fuentes-Duculan J, Abello MV, et al. Prominent production of IL-20 by CD68+/CD11c+ myeloid-derived cells in psoriasis: gene regulation and cellular effects. *J Invest Dermatol.* 2006; 126:1590-9.
30. Volpe E, Servant N, Zollinger R, Bogiatzi SI, Hupé P, Barillot E, et al. critical function for transforming growth factor-beta, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T(H)-17 responses. *Nat Immunol.* 2008; 9:650-7.
31. Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suarez-Farinas M, Nogales KE, Tian S, Cardinale I, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF-alpha in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2011; 131:677-87.
32. Martin DA, Towne JE, Kricorian G, Klekotka P, Gudjonsson JE, Krueger JG, et al. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *J Invest Dermatol.* 2013; 133:17-26.
33. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009; 129:1339-50.
34. Gaffen S, Kramer JM, Yu JJ, Shen F. The IL-17 cytokine family. *Vitam Horm.* 2006; 74:255-82.
35. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol.* 2009; 9:556-67.
36. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71:141-50.
37. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol.* 2011; 187:490-500.
38. Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med.* 2006; 203: 2271-9.
39. Nogales KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, Fuentes-Duculan J, Suarez-Farinas M, Cardinale I, et al. Th17 cytokines interleukin IL-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol.* 2008; 159:1092-02.
40. Shi X, Jin L, Dang E, Chang T, Feng Z, Liu Y, et al. IL-17A upregulates keratin 17 expression in keratinocytes through STAT1-and STAT3-dependent mechanisms. *J Invest Dermatol.* 2011; 131:2401-08.
41. Houslay MD, Schafer P, Zhang KY. Keynote review: phosphodiesterase-4 as a therapeutic target. *Drug Discov Today.* 2005; 10:1503-19.
42. Gooderham M. Small molecules: an overview of emerging therapeutic options in the treatment of psoriasis. *Skin Therapy Lett.* 2013; 18:1-4.
43. Hald A, Andres RM, Salskov-Iversen ML, Kjellerup RB, Iversen L, Johansen C. STAT1 expression and activation is increased in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol.* 2013; 168:302-10.
44. Andres RM, Hald A, Johansen C, Kragballe K, Iversen L. Studies of Jak/STAT3 expression and signalling in psoriasis identifies STAT3-Ser727 phosphorylation as a modulator of transcriptional activity. *Exp Dermatol.* 2013; 22:323-8.
45. Müller CE, Jacobson KA. Recent developments in adenosine receptor ligands and their potential as novel drugs. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1808:1290-308.
46. Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med.* 2001; 345:248-55.
47. Chamian F, Lowes MA, Lin SL, Lee E, Kikuchi T, Gilleau-deau P, et al. Alefacept reduces infiltrating T cells, activated dendritic cells, and inflammatory genes in psoriasis vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 2075-80.
48. Guttman-Yassky E, Vugmeyster Y, Lowes MA, Chamian F, Kikuchi T, Kagen M, et al. Blockade of CD11a by efalizumab in psoriasis patients induces a unique state of T cell hyporesponsiveness. *J Invest Dermatol.* 2008; 128:1182-91.
49. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 2: Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for

Artigo de Revisão

- treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58:851-64.
50. Sicotte NL, Voskuhl RR. Onset of multiple sclerosis associated with antiTNF therapy. *Neurology.* 2001; 57:1885-8.
 51. Kwon HJ, Coté TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med.* 2003; 138:807-11.
 52. Mohan VP, Scanga CA, Yu K, Scott HM, Tanaka KE, Tsang E, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun.* 2001; 69:1847-55.
 53. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis.* 2004; 38:1261-65.
 54. Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, Korman NJ, Young MS, Hsu S, et al. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59:209-17.
 55. Marques Pinto G, Filipe P. Recommendations for high-quality use of biologic therapies in adults with plaque psoriasis. *Acta Méd Port.* 2012; 25:125-41.
 56. Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, Terpstra IJ, Coteur G, Tasset C, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: Results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol.* 2012; 167: 180-90.
 57. ClinicalTrials.gov US National Institutes of Health [consultado em Dezembro 2015]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02326298?term=CIMP ASI&rank=1>.
 58. ClinicalTrials.gov US National Institutes of Health [consultado em Dezembro 2015]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02326272?term=CIMP ASI&rank=2>.
 59. ClinicalTrials.gov US National Institutes of Health [consultado em Dezembro 2015]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02346240?term=CIMP ACT&rank=2>.
 60. Carvalho S, Torres T, Selores M. Tratamento da psoríase com agentes biológicos: para além dos inibidores do TNF α – O Presente e o Futuro. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2012; 70: 299-310.
 61. Papp K, Thaçi D, Reich K, Riedl E, Langley RG, Krueger JG, et al. Tildrakizumab (MK-3222), an Anti-IL-23p19 Monoclonal Antibody, Improves Psoriasis in a Phase 2b Randomized Placebo Controlled Trial. *Br J Dermatol.* 2015; 173:930-9.
 62. ClinicalTrials.gov US National Institutes of Health [consultado em Dezembro 2015]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01722331?term=TILDR AKIZUMAB&rank=3>.
 63. ClinicalTrials.gov US National Institutes of Health [consultado em Dezembro 2015]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01729754?term=TILDR AKIZUMAB&rank=1>.
 64. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, Prinz JC, Wasfi Y, Li S, et al. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2015; 373:136-44.
 65. ClinicalTrials.gov US National Institutes of Health [consultado em Dezembro 2015]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207244?term=CNTO1959&rank=8>.
 66. ClinicalTrials.gov US National Institutes of Health [consultado em Dezembro 2015]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207231?term=CNTO1959&rank=7>.
 67. ClinicalTrials.gov US National Institutes of Health [consultado em Dezembro 2015]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02203032?term=CNTO1959&rank=9>.
 68. Krueger JG, Ferris LK, Menter A, Wagner F, White A, Visvanathan S, et al. Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: Safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136:116-24.
 69. K Papp. Onset and duration of clinical response following treatment with a selective IL-23p19 inhibitor (BI 655066) compared with ustekinumab in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. Presentation at: 24th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) congress; 2015; Copenhagen, Denmark. [consultado em Março 2016]. Disponível em: <http://www.edermatologynews.com/specialty-focus/psoriasis/single-article-page/eadv-investigational-biologic-rocks-psoriasis-world/8511ed6910c50d93f7d727e75195ad0a>.
 70. Boehringer-Ingelheim [consultado em Março 2016]. Disponível em: <https://www.boehringer-ingelheim.com/research-development/research-development/pipeline>.
 71. Chiricozzi A, Krueger JG. IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013; 22:993-05.
 72. Huppler AR, Bishu S, Gaffen SL. Mucocutaneous candidiasis: the IL-17 pathway and implications for targeted immunotherapy. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14:217.
 73. Resumo das Características do Medicamento: Secukinumab. http://passthrough.fw-notify.net/download/709867/http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/anx_130444_pt.pdf.
 74. Langley R, Elewski B, Lebwohl M, Reich K, Griffiths C, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014; 371:326-38.
 75. Reich K, Puig L, Draelos Z, Natter M, Papavassilis C. Sustainability of response with secukinumab to 52 weeks in moderate-to-severe plaque psoriasis: data from the full year investigative examination of secukinumab vs

Artigo de Revisão

- etanercept using 2 dosing regimens to determine efficacy in psoriasis (FIXTURE) study. Abstract/Program number 8101; Presented at the American Academy of Dermatology. 2014; 21-5.
76. Resumo das Características do Medicamento: Ixekizumab. <http://passthrough.fw-notify.net/download/744806/> http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160425134496/anx_134496_pt.pdf.
77. Gordon K, Blauvelt A, Langley R. Ixekizumab for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: 60-week results from a double-blind phase 3 induction and randomized withdrawal study (UNCOVER-1). Abstract presented at: American Academy of Dermatology 73rd Annual Meeting; 2015; San Francisco. [consultado em Dezembro 2015]. Disponível em: <https://www.aad.org/Symposium/LBAM2015/file/index/Latebreaking%20Research%20Abstract%20Book.pdf>.
78. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. 2015; 386: 541-51.
79. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1318-28.
80. AstraZeneca [consultado em Março 2016]. Disponível em: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2015/astrazeneca-brodalumab-development-programme-psoriasis-arthritis-22052015.html>.
81. Shetty B, West C, Pellerin M, Feldman S. Apremilast as a treatment for psoriasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13:1761-70.
82. Resumo das Características do Medicamento: Apremilast. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130395/anx_130395_pt.pdf.
83. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RG, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:37-49.
84. Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol*. 2015; 173:1387-99.
85. Ghoreschi K, Gadina M. Jakpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases. *Exp Dermatol*. 2014; 23:7-11.
86. Menter A, Papp KA, Tan H, Tying S, Wolk R, Buonanno M. Efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, on clinical signs of moderate-to-severe plaque psoriasis in different body regions. *J Drugs Dermatol*. 2014; 13:252-6.
87. Papp KA, Menter MA, Abe M, Elewski B, Feldman SR, Gottlieb AB, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol*. 2015; 173:949-61.
88. Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R, Kubanov A, Valenzuela F, Lee JH, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: A phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2015; 386: 552-61.
89. Strober B, Buonanno M, Clark JD, Kawabata T, Tan H, Wolk R, et al. Effect of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, on haematological parameters during 12 weeks of psoriasis treatment. *Br J Dermatol*. 2013; 169:992-9.
90. David M, Akerman L, Ziv M, Kadurina M, Gospodinov D, Pavlotsky F, et al. Treatment of plaque-type psoriasis with oral CF101: data from an exploratory randomized phase 2 clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26:361-7.
91. PR Newswire [consultado em Novembro 2015]. Disponível em: <http://www.prnewswire.com/news-releases/can-fite-reports-top-line-results-from-phase-iii-trial-for-cf101-in-treatment-of-psoriasis-300057529.html>.